

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## **Vetenskapliga slutsatser**

I juli 2019 visade resultat från ett privat laboratorium i USA att ranitidin kan generera NDMA som nedbrytningsprodukt. I augusti 2019 visade preliminära resultat av ett slumpmässigt urval och tester, utförda av officiella laboratorier för läkemedelskontroll (OMCL), av tillverkningsstater av den aktiva läkemedelssubstansen ranitidin och färdiga produkter som finns tillgängliga i EU, att NDMA förekom i mängder som gav upphov till farhågor utifrån principerna i ICH M7-riktlinjerna. Dessutom utfördes *in vitro*-studier med ranitidinlösningar med olika pH-värden, med och utan nitrit, för att undersöka om samma pH-värden som under *in vivo*-betingelser kunde leda till att NDMA bildades. Trots att de nitrithalter som användes låg långt över dem som vanligen finns i människans magsäck tydde resultaten på att NDMA kan bildas från ranitidin i sur miljö vid förekomst av nitrit. Baserat på de analysresultat som fanns tillgängliga när hänskjutningsförfarandet inleddes verkade det som om NDMA även kan bildas från ranitidin under vissa analytiska processer, särskilt då höga temperaturer förekommer.

Sammantaget ansågs det möjligt att NDMA kan bildas under särskilda betingelser, där NDMA som frisätts från ranitidin exponeras för en nitritkälla (t.ex. natriumnitrit).

Europeiska kommissionen ansåg det nödvändigt att utvärdera relevansen av dessa resultat, de möjliga grundorsakerna och deras inverkan på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller ranitidin.

Mot bakgrund av ovanstående inledde Europeiska kommissionen den 12 september 2019 ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för att utvärdera relevansen av dessa resultat, de möjliga orsakerna och deras inverkan på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller ranitidin, och därefter vidta nödvändiga åtgärder.

### **Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen**

NDMA är ett kraftfullt mutagent cancerframkallande ämne för flera olika djurarter och klassificeras av Internationella centret för cancerforskning (IARC) som "sannolikt cancerframkallande för människa", baserat på djurdata. Trots att effekterna av NDMA på människans hälsa i nuläget endast har extrapolerats från djurstudier bör man försiktigtvis utgå från att de effekter som observeras hos djur även kan förekomma hos människa.

Så gott som samtliga tillverkningsstater av ranitidin och läkemedel som har testats för NDMA innehåller mer än 0,16 ppm NDMA, ett värde som baseras på ett acceptabelt intag på 96 ng per dag under en livstid och en maximal daglig ranitidindos på 600 mg under en livstid. Nödvändig information om förekomsten av NDMA i slutprodukten, och om NDMA bildas som nedbrytningsprodukt och/eller metabolit, saknas fortfarande. Risken för kontaminering med potentiellt cancerframkallande nitrosaminer, särskilt med NDMA, i halter som överstiger det acceptabla dagliga intaget, är inte klarlagd.

Efter att ha granskat alla tillgängliga data om säkerhet och effekt och ytterligare information som erhållits genom muntliga förklaringar, anser kommittén för humanläkemedel (CHMP) att risken för förekomst av NDMA inte kan fastställas på ett säkert sätt i detta skede och att den enda godtagbara riskminimeringsåtgärden tills ovanstående oklarheter har klarlagts är att undvika användning av läkemedel som innehåller ranitidin. CHMP drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller ranitidin är negativt med tanke på oklarheterna kring grundorsakerna till att det finns NDMA i den aktiva substansen och i läkemedlen, och med tanke på att risken för endogen bildning av NDMA efter administrering av ranitidin till patienter inte kan uteslutas i detta skede.

Faktorerna kring bildandet av NDMA som nedbrytningsprodukt och/eller metabolit och möjligheten till endogen bildning måste klargöras. CHMP har därför rekommenderat att alla godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller ranitidin ska upphävas tillfälligt. Kommittén påpekade att det finns behandlingsalternativ till ranitidin.

För att det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning ska upphöra måste samtliga följande villkor vara uppfyllda:

- Innehavare av godkännande för försäljning ska undersöka om risk för endogen bildning föreligger och visa att det finns stöd för ett positivt nytta-riskförhållande.
- I dokumentationen för godkännandet för försäljning ska ett gränsvärde införas som i tillräcklig grad kontrollerar förekomsten av nitrosaminer.
- En kontrollstrategi ska införas.
- Gränsvärdet vid frisläppandet av läkemedlet måste baseras på den högsta dagliga dosen av ranitidin i fribasform med hänsyn tagen till administreringsvägen i enlighet med ICH M7(R1)-riktlinjerna, med ett högsta dagligt intag på 96 ng NDMA per dag. Vid frisläppandet bör i detta gränsvärde alla ökning av NDMA-värdena som observerats under stabilitetsstudier räknas in. Innehavare av godkännande för försäljning ska även lämna in data om tillverkningssatser av läkemedlet som visar att nedbrytningen av läkemedelssubstansen är under kontroll under hela dess hållbarhetstid.

ICH M7(R1)-riktlinjerna anger principer för bestämning av gränsvärden för mutagena/DNA-reaktiva orenheter. Enligt denna riktlinje tillhör N-nitrosaminer en grupp föreningar som ger upphov till farhågor. Baserat på principerna i ICH M7 har man tidigare fastställt en daglig exponering för NDMA på 96 ng som ett acceptabelt intag (AI), vilket innebär en ökad cancerrisk på 10<sup>-5</sup>. Under antagandet av en högsta daglig dos på 600 mg under en livstid (eller mer än 10 år) leder detta AI till ett gränsvärde på 0,16 ppm för läkemedel som innehåller ranitidin.

Ett gränsvärde som enbart är baserat på AI skulle vara toxikologiskt försvarbart eftersom den ökade risken för tumörer inte skulle överskrida 10<sup>-5</sup> (eller 1:100 000 patienter). Med tanke på att NDMA är en nedbrytningsprodukt kan lägre gränsvärden sannolikt inte uppnås när det gäller ranitidin. Detta skiljer sig från sartaner, där man genom en förändrad syntesmetod i tillräcklig omfattning kan undvika bildandet av N-nitrosaminer.

Gränsvärdet bygger på livslång exponering. Alternativet "Less-than-Lifetime" som skulle innebära att man använde en korrigeringsfaktor som ger ett högre gränsvärde är inte acceptabelt med tanke på riskerna med NDMA, den oklara nedbrytningsprofilen, nyttan med ranitidin och den eventuellt upprepade användningen under en hel livstid eller som långtidsbehandling.

Innehavare av godkännande för försäljning ska också införa en kontrollstrategi som ska omfatta aktuella och framtida åtgärder för att minimera risken för generering av/kontaminering med nitrosaminer (t.ex. ändring av tillverkningsprocessen, införande av lämpliga specifikationer och utveckling av lämpliga metoder, åtgärder som rör lokaler och utrustning såsom rengöringsrutiner och fortlöpande miljöanalyser) och kontrollera eventuella framtida förändringar som kan påverka denna risk (t.ex. byte av leverantör, byte av tillverkningsprocess, byte av förpackning).

Som en del av kontrollstrategin ska innehavare av godkännande för försäljning införa alla nödvändiga förändringar för att kontrollera risken för förekomst av N-nitrosaminer och minimera dessa så långt som det är möjligt under gränsvärdet för det acceptabla intaget.

### **Förnyad prövning**

Efter antagandet av CHMP:s yttrande under mötet med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel i april 2020 uttryckte en innehavare av godkännande för försäljning (S.A.L.F.) oenighet med CHMP:s ursprungliga yttrande, och efter begäran om omprövning har S.A.L.F. lämnat in skäl till omprövning. CHMP bekräftade att den hade övervägt alla data som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning i samband med det ursprungliga

hänskjutningsförfarandet. Trots detta, och mot bakgrund av de ingående skälen från innehavarna av godkännandet för försäljning, gjorde CHMP en ny bedömning av de tillgängliga uppgifterna i samband med den förnyade prövningen.

## **CHMP:s slutsatser om skäl för förnyad prövning**

### **Kliniska aspekter**

Det är vetenskapligt rimligt att den underliggande sjukdomen ökar risken för magsäcks- och pankreascancer hos patienter som behandlas med H<sub>2</sub>-receptorantagonister. Påverkan av NDMA på människans hälsa är för närvarande endast extrapolerad från djurstudier. Mekanismer för DNA-skada som dokumenterats i djurstudier är relevanta även för människan, och det är rimligt att anta att de effekter som observeras hos djur även kan uppträda hos människor efter exponering för tillräckligt stora mängder av denna nitrosamin. Utöver exponering via ranitidin, när detta innehåller NDMA som förorening, går det inte att utesluta att ytterligare exponering för NDMA kan bero på endogen bildning av NDMA från ranitidin. Dessa bör ses som ytterligare riskfaktorer som tillkommer när det gäller den totala risken för tumörer som är associerad med bakgrundsexponering för nitrosamin. En eventuell risk för cancer på grund av exponering för NDMA i samband med användning av ranitidin är dock på låg nivå och kommer troligen inte att upptäckas med konventionella djurstudier eller epidemiologiska studier, med tanke på den långa latensperioden före debut av cancer och att en potentiell cancerrisk på grund av exponering för NDMA i samband med ranitidinanvändning är låg jämfört med bakgrundsrisk under livstiden. Därför går det inte att utesluta en teoretisk risk, trots att varken epidemiologiska data eller data från kliniska prövningar har påvisat en ökad risk för cancer hos människa efter användning av ranitidin.

### **Alternativet "Less-than-Lifetime" (LTL)**

När det gäller förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att använda alternativet LTL, med tanke på varaktigheten av behandlingen med Ranitidina S.A.L.F, bekräftade kommittén för humanläkemedel återigen sin ståndpunkt att detta alternativ endast i undantagsfall är godtagbart för kontaminering med N-nitrosamin. Kommittén ansåg inte att det är tillämpligt i detta fall. Det noteras också att det finns osäkerhet avseende potentiell endogen bildning av NDMA från intag av ranitidin, vilket förhindrar att LTL-alternativet används.

I enlighet med CHMP:s tidigare yttrande anses en gräns för NDMA i ranitidin baserad på den högsta dagliga dosen under en hel livstid vetenskapligt välgrundad. När behandlingen varar kortare tid skulle detta ytterligare minska de faktiska riskerna för patienterna men inte tillåta att högre gränser sätts. CHMP noterade även att det i fråga om enkeldosadministrering, med hänsyn till gränsen för NDMA på 96 ng per dag och den enkeldos på 50 mg som används före kirurgi för att förebygga Mendelsons syndrom, skulle innebära en gräns på 1,92 ppm NDMA.

NDMA förekommer inte bara som förorening i färdiga läkemedel med ranitidin utan förefaller även öka med tiden på grund av nedbrytning av den aktiva substansen under det färdiga läkemedlets hållbarhetstid. Dessutom går det inte att utesluta risken för endogen bildning av NDMA vid användning av ranitidin. Därför går det inte att göra en helt säker bedömning av den kliniska säkerheten hos ranitidinläkemedel, och ytterligare undersökningar av endogen bildning av NDMA bör genomföras.

I enlighet med det ovannämnda resonemanget ansåg CHMP att förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att använda alternativet LTL inte kan godtas av de skäl som förklaras i styckena ovan och att eventuella gränser – när tillräckligt med data om nedbrytning finns att tillgå – bör bygga på livstidsexponeringen, dvs. 96 ng NDMA per dag.

## Parenteral användning av ranitidin endast för att förebygga Mendelsons syndrom

Som ett alternativ till att sätta en NDMA-gräns för deras läkemedel baserat på LTL-alternativet föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att de nuvarande terapeutiska indikationerna skulle begränsas till endast anestesi- och förmedicinerings för patienter som löper risk att utveckla syraaspirationssyndrom (Mendelsons syndrom). Innehavaren av godkännande för försäljning hävdade att nitrosamininnehållet inte är relevant eftersom det rör sig om en enda administrering.

Vid denna förnyade prövning var den enda riskminimeringsåtgärd som togs upp av innehavaren av godkännande för försäljning för att minska exponeringen för NDMA att begränsa användningen av ranitidin till en enda administrering som anestesi- och förmedicinerings för patienter som löper risk att utveckla syraaspirationssyndrom (Mendelsons syndrom). Såsom nämns ovan skulle den föreslagna åtgärden minska exponeringen men inte risken för de patienter som exponeras. CHMP kunde inte heller för denna indikation se att det skulle gå att använda resonemanget om undantagsfall för att motivera LTL-alternativet, av samma skäl som tas upp ovan.

CHMP ansåg att det finns alltför många oklarheter när det gäller risken för endogen bildning av NDMA från ranitidin och nedbrytning över tid av den aktiva substansen som leder till NDMA. CHMP ansåg att dessa risker väger tyngre än nytta och vidhöll därför sin ursprungliga ståndpunkt, att nytta-riskförhållandet för alla former av ranitidinläkemedel (inklusive parenterala) för närvarande är negativt.

CHMP erkänner dock argumentet från innehavaren av godkännande för försäljning att risken med användning av ranitidin kan vara lägre när det ges parenterat som en låg enkeldos. Resonemanget bakom detta är att det på grund av den lägre exponeringen efter administrering av en enkeldos kunde vara rimligt att betrakta en potentiell endogen bildning av NDMA i njurarna som mindre relevant vid denna kliniska användning med en lägre dos (och för engångsbruk). Därför kan det inte uteslutas att den potentiella risken med engångsbruk är mycket liten eller försumbar.

CHMP samtyckte till att väga in detta i kraven för ett positivt nytta-riskförhållande och att i enlighet med detta anpassa de data som förväntas komma in för att motivera ett positivt nytta-riskförhållande för dessa läkemedel. Därför är det första villkoret för upphörande av det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning för läkemedel som innehåller ranitidin endast för parenteralt engångsbruk att innehavaren av godkännande för försäljning ska diskutera relevansen av endogen bildning av NDMA för dessa läkemedel enligt följande:

1. Som stöd för ett positivt nytta-riskförhållande för dessa läkemedel ska innehavaren av godkännande för försäljning diskutera relevansen av endogen bildning av NDMA baserat på exempelvis data om endogen bildning av NDMA från ranitidin hos människor, ytterligare experimentella data (*in vitro/in vivo*) eller litteraturuppgifter.

Övriga villkor som måste uppfyllas i denna inledande fas av förfarandet vidhålls för alla läkemedel:

2. "Ett gränsvärde för NDMA ska fastställas i läkemedlets materialspecifikation vid frisläppandet. Gränsvärdet ska beräknas med beaktande av alla ökning av NDMA-nivåerna som observerats under stabilitetsstudier. Gränsvärdet när hållbarhetstiden går ut ska vara baserat på högsta dagliga dos av ranitidin i fribasform med hänsyn tagen till administreringsvägen i enlighet med ICH M7(R1)-riktlinjerna, med ett högsta dagligt intag av NDMA på 96 ng per dag.
3. Att gränsvärdet för NDMA efterlevs tills läkemedlets hållbarhetstid går ut ska visas genom lämpliga data från tillverkningsbatcher av läkemedlet.
4. Innehavare av godkännande för försäljning ska införa en kontrollstrategi för N-nitrosaminer i läkemedel som innehåller ranitidin."

För alla övriga fall (orala beredningar eller andra indikationer för parenterala beredningar) ska det första villkoret för upphörande av det tillfälliga upphävande som överenskommits i den första fasen av hänskjutningsförfarandet gälla:

1. "Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in kvantitativa data om endogen bildning av NDMA från ranitidin hos människor och påvisa att resultaten stöder ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedlet."

### **Totalt nytta-riskförhållande**

Den 3 juni 2020 lämnade en innehavare av godkännande för försäljning (S.A.L.F.) detaljerade skäl till omprövning av det ursprungliga yttrandet från kommittén för humanläkemedel.

Efter att ha granskat skälen från innehavaren av godkännande för försäljning och tillgängliga kliniska säkerhetsdata bekräftade CHMP sin tidigare ståndpunkt, att det inte finns några belägg för ett orsakssamband mellan ranitidinbehandling och utveckling av cancer hos patienter och att motsvarande påstående därför inte behöver ändras. En potentiell cancerrisk på grund av exponering för NDMA i samband med användning av ranitidin är dock låg och kommer troligen inte att upptäckas med konventionella djurstudier eller epidemiologiska studier. Epidemiologiska data och data från kliniska prövningar har inte påvisat ökad risk för cancer hos människor efter användning av ranitidin, men det går inte att utesluta en teoretisk risk.

Baserat på alla tillgängliga data och efter en noggrann bedömning av skälen till omprövning har CHMP bekräftat att alternativet LTL inte är lämpligt för att motivera en större mängd NDMA i parenterala beredningar som innehåller ranitidin.

Innehavaren av godkännande för försäljning beskrev ingen annan riskminimeringsåtgärd än att begränsa användningen till en enkeldos som anestesiförmedicinering för patienter som löper risk att utveckla syraaspirationssyndrom (Mendelsons syndrom). En kortare behandlingstid skulle ytterligare minska de faktiska riskerna för patienterna men detta innebär inte att högre gränser går att sätta.

Med tanke på oklarheterna och risken för endogen bildning av NDMA från ranitidin och för att nedbrytning av den aktiva substansen över tid leder till NDMA, ansåg CHMP att riskerna i samband med förekomst av NDMA i läkemedel som innehåller ranitidin väger tyngre än nyttan. CHMP anser därför att nytta-riskförhållandet för alla läkemedel som innehåller ranitidin är negativt.

CHMP anser att det på grund av den lägre exponeringen efter administrering av en enkeldos av intravenösa beredningar kunde vara rimligt att betrakta en potentiell endogen bildning av NDMA i njurarna som mindre relevant vid denna kliniska användning med en lägre dos (och för engångsbruk). CHMP ändrade villkoren för upphörande av det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning för att ta hänsyn till denna omständighet för dessa specifika läkemedel.

### **Skäl till CHMP:s yttrande**

Skälen är som följer:

- Kommittén för humanläkemedel beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel som innehåller ranitidin.
- Tester utförda av innehavare av godkännande för försäljning, tillverkare av aktiva läkemedelssubstanser, officiella laboratorier för läkemedelskontroll och internationella behöriga myndigheter visade att NDMA, som klassificerats av IARC som "sannolikt cancerframkallande för människa" (karcinogen klass 2A), fanns i nästan alla tillverkningssatser av läkemedelssubstanser och läkemedel med ranitidin, i halter över den acceptabla nivån baserat på nu gällande principer i ICH M7 (R1)-riktlinjerna.

- CHMP gick igenom alla tillgängliga data för att undersöka grundorsakerna som kan leda till förekomst av NDMA i läkemedelssubstansen och läkemedel med ranitidin. CHMP beaktade också skälen som anförts av en innehavare av godkännande för försäljning (S.A.L.F.), som grund för deras begäran om omprövning av kommitténs rekommendation.
- CHMP fann att NDMA inte endast förekommer i läkemedel som innehåller ranitidin i form av en förorening som kan bildas under tillverkningsprocessen, utan även på grund av nedbrytning av ranitidin som läkemedelssubstans. Nedbrytningen av ranitidin i läkemedelssubstanser och läkemedel har för närvarande inte beskrivits i tillräcklig omfattning.
- CHMP fann dessutom att risken för endogen bildning av NDMA efter administrering av ranitidin inte kan uteslutas i detta skede och att ytterligare utredningar bör genomföras.
- Även om epidemiologiska data eller data från kliniska prövningar inte visade på en ökad cancerrisk hos människor efter användning av ranitidin kan en risk inte uteslutas, eftersom aktuella data eventuellt inte möjliggör upptäckt av en sådan risk.
- Omfattningen av bildandet av NDMA, särskilt på grund av nedbrytning av läkemedelssubstansen och den potentiella endogena bildningen, ger upphov till stora farhågor när det gäller säkerheten med läkemedel som innehåller ranitidin. Mot bakgrund av dessa oklarheter om förekomsten av NDMA i läkemedlet, risken för bildande *in vivo* och omfattningen av denna, kunde CHMP inte se några riskminimeringsåtgärder som skulle kunna minimera risken till en godtagbar nivå förutom att undvika att använda substansen. CHMP ansåg därför att riskerna med förekomsten av NDMA i produkter som innehåller ranitidin överstiger nyttan med läkemedlet. På grund av de betänkligheter som tas upp ovan stödde CHMP inte användning av alternativet "Less-than-Lifetime" (LTL) för att fastställa framtida NDMA-gränser för ranitidin.
- CHMP ansåg att det på grund av den lägre exponeringen vid engångsbruk kunde vara rimligt att betrakta en potentiell endogen bildning av NDMA i njurarna som mindre relevant vid engångsbruk av parenterala beredningar.

### **CHMP:s yttrande**

Som en följd av detta anser kommittén för humanläkemedel att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller ranitidin inte är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CHMP att godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller ranitidin tillfälligt upphävs.

För att det tillfälliga upphävandet av läkemedel som innehåller ranitidin ska upphöra ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in följande:

#### För läkemedel för engångsbruk som innehåller ranitidin:

1. Som stöd för ett positivt nytta-riskförhållande för dessa läkemedel ska innehavaren av godkännande för försäljning diskutera relevansen av endogen bildning av NDMA baserat på exempelvis data om endogen bildning av NDMA från ranitidin hos människor, ytterligare experimentella data (in vitro/in vivo) eller litteraturuppgifter.
2. Ett gränsvärde för NDMA ska fastställas i läkemedlets materialspecifikation vid frisläppandet. Gränsvärdet ska beräknas med beaktande av alla ökning av de NDMA-nivåer som observerats under stabilitetsstudier. Gränsvärdet när hållbarhetstiden går ut ska vara baserat på högsta dagliga dos av ranitidin i fribasform med hänsyn tagen till administreringsvägen i enlighet med ICH M7(R1)-riktlinjerna, med ett högsta dagligt intag av NDMA på 96 ng per dag.

3. Att gränsvärdet för NDMA efterlevs tills läkemedlets hållbarhetstid går ut ska visas genom lämpliga data från tillverkningssatser av läkemedlet.
4. Innehavaren av godkännande för försäljning ska införa en kontrollstrategi för N-nitrosaminer i läkemedel som innehåller ranitidin.

För alla övriga läkemedel som innehåller ranitidin:

1. Innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in kvantitativa data om endogen bildning av NDMA från ranitidin hos människor och påvisa att resultaten stöder ett positivt nyttariskförhållande för läkemedlet.
2. Ett gränsvärde för NDMA ska fastställas i läkemedlets materialspecifikation vid frisläppandet. Gränsvärdet ska beräknas med beaktande av alla ökning av NDMA-nivåerna som observerats under stabilitetsstudier. Gränsvärdet när hållbarhetstiden går ut ska vara baserat på högsta dagliga dos av ranitidin i fribasform med hänsyn tagen till administreringsvägen i enlighet med ICH M7(R1)-riktlinjerna, med ett högsta dagligt intag av NDMA på 96 ng per dag.
3. Att gränsvärdet för NDMA efterlevs tills läkemedlets hållbarhetstid går ut ska visas genom lämpliga data från tillverkningssatser av läkemedlet.
4. Innehavaren av godkännande för försäljning ska införa en kontrollstrategi för N-nitrosaminer i läkemedel som innehåller ranitidin.